

Mesalazin Kullanımına Bağlı Akciğer Hasarı

Mesalazine - Induced Lung Injury

Emine Aysoy Kararmaz, Enver Yalnız, Emel Pala Özden, Arzu Güler, Serpil Tekgül

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İzmir, Türkiye

ÖZET

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış ve mesalazin (5-aminosalisilik asit) kullanan hastalarda, mesalazine bağlı akciğer hasarı nadir olarak rapor edilmiştir. Hastalar tedavi başlangıcından günler ya da aylar sonra ortaya çıkabilen ilerleyici solunumsal semptomlar ve anormal radyolojik bulgular ile başvurabilmektedir. 6 ay önce ülseratif kolit tanısı ile mesalazin tedavisi başlanmış olan 42 yaşındaki erkek hasta eforla nefes darlığı şikayeti ile kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenede; oskültasyonda bilateral bazallerde inspiratuvar raller, akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda retikülodüler infiltrasyon, toraks BT'de yaygın buzlu cam görünümü ve düzensiz peribronkovasküler konsolidasyon alanları, solunum fonksiyon testinde (SFT) restriktif patern ve difüzyon kapasitesinde düşüklük saptandı. Mesalazine bağlı akciğer hasarı düşünülerek mesalazin tedavisi kesilip steroid tedavisi başlandı. Kontrolde hastanın kliniği ve tüm tetkiklerinde düzelme görüldü. Mesalazine bağlı akciğer hasarının nadir görülmesi nedeniyle, literatür bilgileri eşliğinde sunmayı uygun bulduk. (*Tur Toraks Der 2011; 12: 158-60*)

Anahtar sözcükler: Mesalazin, inflamatuvar barsak hastalığı, akciğer hasarı

Geliş Tarihi: 06.06.2008

Kabul Tarihi: 12.06.2009

ABSTRACT

Lung injury related to mesalazine (5-aminosalicylic acid) has rarely been reported in patients with inflammatory bowel diseases. Patients present with progressive respiratory symptoms and radiographic abnormalities whose genesis may occur from days to years after initiation of therapy. A 42 year old man with a diagnosis of ulcerative colitis who had been treated by mesalazine for 6 months was admitted to our clinic with shortness of breath. There were bilateral inspiratory crackles in the inferior zones on physical examination. Reticulonodular infiltrations in the middle and lower zones on chest roentgenogram and bilateral diffuse ground-glass opacities and irregular peribronchovascular consolidation areas were seen on thorax CT. A restrictive pattern in the pulmonary functional tests and decreased diffusion capacity were found. Because we considered mesalazine-induced lung injury, we stopped the treatment of mesalazine and gave steroid. The patient's clinical findings and all investigations then resolved. As mesalazine-induced lung injury is a rare entity, we wished to present this case with literature reviews. (*Tur Toraks Der 2011; 12: 158-60*)

Key words: Mesalazine, inflammatory bowel disease, lung injury

Received: 06.06.2008

Accepted: 12.06.2009

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı almış ve mesalazin kullanan hastalarda, mesalazine bağlı akciğer hasarı nadir olarak rapor edilmiştir. Hastalar tedavi başlangıcından günler ya da aylar sonra ortaya çıkabilen ilerleyici respiratuvar semptomlar ve daha çok interstisyel alanın tutulduğu anormal radyolojik bulgular ile başvurabilmektedir [1,2]. Bu bulgularla başvuran hastalarda interstisyel akciğer hastalığının ayırıcı tanısında ilaca bağlı akciğer hasarında göz önünde bulundurulmalıdır.

OLGU

Kırk iki yaşındaki erkek hasta yaklaşık birbuçuk aydır olan eforla nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde; Altı ay önce ülseratif kolit tanısı ile steroid tedavisi başlanan, 2 ay önce steroid tedavisi kesilip mesalazin tedavisi başlanan olgunun sigara içme öyküsü 40 paket-yıl. Fizik muayenede; arteriyel kan basıncı:

120/70 mmHg, ateş: 36.5°C, nabız:112/dakika idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral bazallerde inspiratuvar raller saptandı. Diğer sistem muayene bulguları olağandı. Laboratuvar değerlerinde; eritrosit sedimentasyon hızı 16 mm/saat, AST: 56, ALT: 84 bunun dışındaki biyokimyasal ve hematolojik parametreler normal bulundu. Arteriyel kan gazında; pH: 7.40, PO₂: 61, PCO₂: 37, SaO₂: %91 idi. Akciğer grafisinde, bilateral orta ve alt zonlarda retikülodüler infiltrasyon izlendi (Şekil 1). Toraks BT'de yaygın buzlu cam görünümü, düzensiz peribronkovasküler konsolidasyon ve nodüler alanları izlendi (Şekil 2, 3). SFT'de restriktif patern ve difüzyon kapasitesinde düşüklük saptandı (Tablo 1). Antibiyotik tedavisine rağmen herhangi bir radyolojik ve klinik düzelme saptanmayan hastaya tanısız amaçlı bronkoskopi yapıldı. Endobronşial lezyon izlenmedi ve alınan transbronşial biyopsinin patolojik incelemesinde herhangi bir hastalığa yönelik spesifik bir bulgu saptan-

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi, 25-29 Nisan 2007, Kemer, Antalya

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Enver Yalnız, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, İzmir, Türkiye Tel: +90 232 373 76 04 Faks: +90 232 458 72 62 E-posta: drenveryalniz@ttmail.com

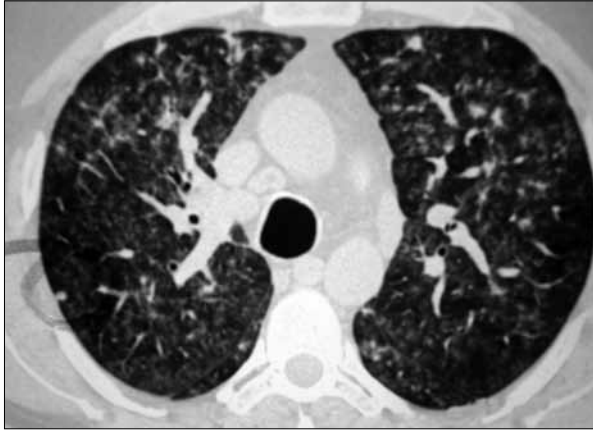
doi:10.5152/ttd.2011.36

Tablo 1. Hastanın başlangıç ve kontroldeki solunum fonksiyon testi parametreleri

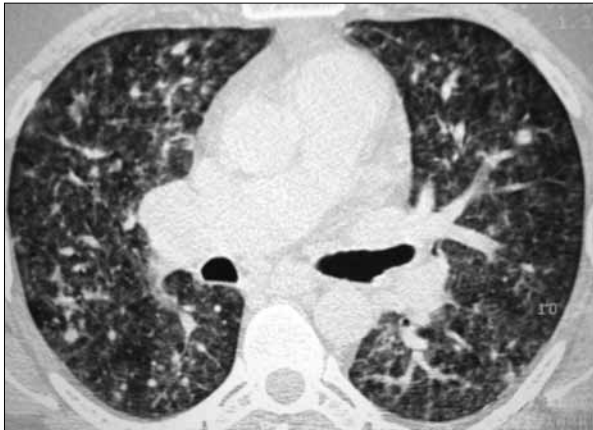
	Başlangıç	Kontrol
FEV ₁	2.25 L (%63)	2.80 L (%78)
FVC	2.57 L (%59)	3.41 L (%79)
FEV ₁ /FVC	%87	%82
DİFF. Kapasitesi	5.55 mmol/ kPa/min (%55)	8.17 mmol/ kPa/min (%82)



şekil 1. Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda retikülonödüler infiltrasyon



şekil 2. Toraks YRBT parankim kesiti (trakea seviyesi): Yaygın buzlu cam görünümü, düzensiz peribronkovasküler konsolidasyon alanları ve nodüller



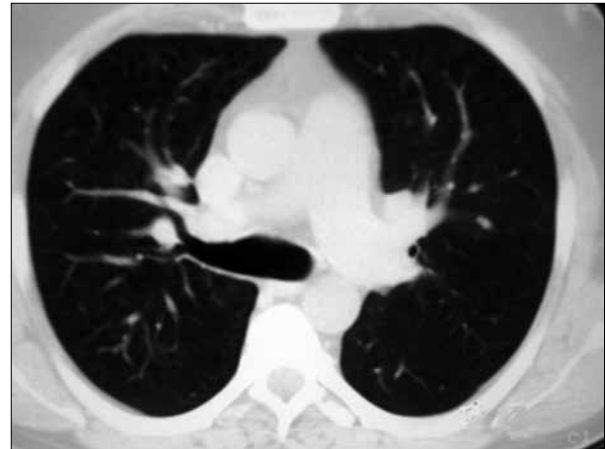
şekil 3. Toraks YRBT parankim kesiti (alt lob seviyesi): Yaygın buzlu cam görünümü, düzensiz peribronkovasküler konsolidasyon alanları ve nodüller

madı. Bronkoalveolar lavaj (BAL)'da alveolar makrofaj %40, lenfosit %30, nötrofil %20, eozinofil %10 olarak saptandı. Bu bulgularla hastada mesalazine bağlı akciğer hasarı düşünöldü. Gastroenteroloji konsültasyonu eşliğinde hastanın mesalazin tedavisi kademeli olarak kesildi ve 0.5 mg/kg steroid tedavisi başlandı. Yirmi gün sonra çekilen kontrol toraks BT'de buzlu cam görünümü ve düzensiz peribronkovasküler konsolidasyon alanlarının kaybolduğu göröldü (şekil 4). Fizik muayenesinde inspiratuar ralleri kaybolan, arteriyel kan gazı, SFT ve difüzyon kapasite parametrelerinde düzelme görölen hasta takibe alındı (Tablo 1).

TARTIşMA

İnflamatuar barsak hastalıklarına bağlı interstisyel akciğer hastalığının insidansı bilinmemektedir. Ancak ülseratif kolit ve crohn hastalığı olan hastaların %50'sinde klinik ve radyolojik bulgu olmaksızın pulmoner fonksiyon bozukluğu saptanmıştır [3,4]. İnflamatuar barsak hastalığının pulmoner komplikasyonları nadir görölmeye karşın, subklinik pulmoner anormallikler göreceli olarak daha sık görölr [5-7]. İnflamatuar barsak hastalıklarına bağlı görölen akciğer hastalıkları; havayolu hasarı, interstisyel akciğer hastalığı, parankimal nodöl ve efüzyondur. En sık havayolu hasarı görölr (%61). Bununla beraber bronşiolitis obliterans organize pnömoni (%12), interstisyel akciğer hastalığı (%18) diğer sık görölen hastalıklardır [3,8]. İnflamatuar barsak hastalığına bağlı interstisyel akciğer hastalığının gelişimi haftalar ile yıllar arasında değişir. Bu hastaların büyük kısmı inhale ve sistemik kortikosteroid tedavisi ile düzelir [3].

İnterstisyel akciğer hastalığının bilinen 100'den fazla sebebi vardır. İlaç reaksiyonunda bunlardan biridir. 200'den fazla ilaç pulmoner toksisiteye neden olabilir [3,9]. Uzun süredir inflammatuar barsak hastalıklarında (İBH) kullanılmakta olan sülfasalazin (5-aminosalisilik asit ve sülfopiridin kombinasyonu) ve mesalazin bu ilaçlar arasındadır. İlaça bağlı akciğer sorunlarının %71'i sülfasalazin'e bağlanırken, %29'u mesalazin'e bağlanmıştır. İlaç kesildikten günler ve haftalar içerisinde tablo düzelmektedir. Steroid iyileşmeyi hızlandırmaktadır [10-12].



şekil 4. Kontrol Toraks BT parankim kesiti

Mesalazin'e bağlı akciğer hasarının mekanizması net olarak belli değildir. İlaça bağlı akciğer hasarında 4 mekanizma sorumlu tutulmaktadır: 1) ilaç tarafından oluşan oksidan ajanlara bağlı hasar 2) alveol kapiller endotel hücrelerine karşı direkt oluşan sitotoksik etki 3) ilacın yaptığı hasar sonucu hücre içinde fosfolipid birikimi 4) immün mediatörlerle oluşan hasar. Mesalazin için daha çok öne sürülen alveol kapiller hücrelerde oluşan sitotoksik etki ve immün mediatörlere bağlı hasardır. Ancak kesin bir kanıt henüz yoktur [2,3].

Mesalazin'e bağlı akciğer hasarında görülen semptomlar genellikle dispne, ateş, göğüs ağrısı, öksürüktür. Solunum fonksiyon testinde daha çok restriktif solunum yetmezliği izlenmekle beraber obstruktif ve restriktif solunum yetmezliği beraber görülebilir. Difüzyon kapasitesinde düşme izlenir. Mesalazin kullanımından sonraki 5 gün ile 2 yıl arasında semptomlar ortaya çıkabilir. Bu ilaca bağlı akciğer hasarı doza bağlı değildir [1]. Bu ilaçlara bağlı en sık görülen yan etki eozinofilik pnömonidir [2]. Ateş, akciğerlerde infiltrasyon ve/veya cilt döküntüsü ve/veya periferik eozinofili ile karakterizedir. Histopatolojik bulgu olarak progresif interstisyel fibrozis, interstisyel pnömoni ve bronşiolitis obliterans izlenebilir [13,14].

Mesalazine bağlı akciğer hasarının semptom ve bulguları, inflamatuvar barsak hastalığına bağlı semptom ve bulgulara çok benzediği için tanı koymak oldukça güçtür [2]. Gastrointestinal sistem açısından stabil iken solunumsal semptom ve bulgu olması ülseratif kolit'e bağlı akciğer hastalığı yerine daha çok ilaç hasarını akla getirmelidir. 6 ay önce ülseratif kolit tanısı alan hastamızın ise mesalazin tedavisinin başlamasından 2 ay sonra eforla nefes darlığı semptomu başlamıştı. SFT'de restriktif solunum yetmezliği, toraks BT'de antibiyotik tedavisine cevap vermeyen yaygın buzlu cam görünümü ve düzensiz peribronkovasküler konsolidasyon ve nodüler lezyonlar izlendi. Tanısal amaçlı alınan transbronşial biyopsi normal alveol duvarı ile uyumluydu, BAL'da alveolar makrofaj %40, lenfosit 30, nötrofil %20, eozinofil %10 olarak izlendi. BAL'da lenfosit, nötrofil ve eozinofil artışı dikkati çekmektedir. Daha önceki literatür bilgileri gözönünde tutulduğunda ilaçlara bağlı en sık görülen yan etki eozinofilik pnömonidir [2]. Bizim olgumuzda da eozinofil yüksekliği saptanmıştır. BAL'daki lenfosit artışı dikkate alındığında ayırıcı tanıda hipersensitivite pnömonileri ve bronşiolitis

obliterans düşünölmelidir. Organik tozlarla maruziyete sebep olabilecek mesleki ve çevresel temas saptanmadığı için hipersensitivite pnömoni ve patolojik tanı elde edilemediği için bronşiolitis obliterans tanıları dışlanmıştır.

Mesalazin tedavisinin kesilip steroid tedavisinin başlanmasından sonra hastada dramatik bir şekilde klinik ve radyolojik yanıt alındı.

Sonuç olarak, inflamatuvar barsak hastalığı olan ve tedavi başlangıcından günler ya da aylar sonra ortaya çıkabilen ilerleyici solunumsal semptomlar ve anormal radyolojik bulgular ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda ilaca bağlı akciğer hasarı akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Foster RA, Zande DS, Mergo PJ, et al. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:308-11. [\[CrossRef\]](#)
2. Kuzela L, Vavecka A, Prikazska M, et al. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1714-9.
3. Chenivresse C, Bautin N, Wallaert B. Pulmonary manifestation in Crohn's disease. *Eur Resp J* 2006;34:151-67.
4. Lazaro M, Garcia-Tejero M, Diaz-Labato S. Mesalamin induced lung disease. *Arch Intern Med* 1997;154:462. [\[CrossRef\]](#)
5. Bentur L, Lachter J, Koren I, et al. Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:151-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, et al. Mesalamine-induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1039-40.
7. Haralambou G, Teirstein AS, Gil J, Present DH. Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001;68:384-8.
8. Baillie J. Sulfasalazine and pulmonary infiltrates. *Am J Gastroenterol* 1984;79:7.
9. Ceyhan B. Inflamatuvar barsak hastalığı ve akciğer tutulumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006;54:292-8.
10. Butland RJ, Cole P, Citron KM, et al. Chronic bronchial sup-puration and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981;50:63-75.
11. Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, et al. Mesalazine induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999;66:69-72. [\[CrossRef\]](#)
12. Sviri S, Gafanovich I, Kramer MR, et al. Mesalamine-induced hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Gastroenterol* 1994;24:34-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine* 1993;72:151-83. [\[CrossRef\]](#)
14. Puntis JWL, Tarlow MJ, Raafat F, et al. Crohn's disease of the lung. *Arch Dis Child* 1990;65:1270-1. [\[CrossRef\]](#)